

PCT/JP2004/010906

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

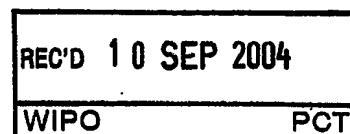
23.07.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 5 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 8 7 1 6 4
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 8 7 1 6 4]



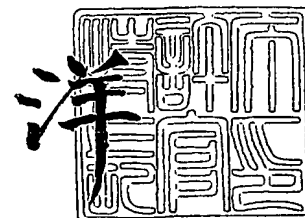
出 願 人 鐘淵化学工業株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 2 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 7 6 7 2 1

【書類名】 特許願
【整理番号】 OSK-5148
【提出日】 平成15年 8月 5日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61M 29/02
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西 5 丁目 1 番 1 号 鐘淵化学工業株式会社 大
 大阪工場内
 【氏名】 西出 拓司
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西 5 丁目 1 番 1 号 鐘淵化学工業株式会社 大
 大阪工場内
 【氏名】 中野 良二
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西 5 丁目 1 番 1 号 鐘淵化学工業株式会社 大
 大阪工場内
 【氏名】 吉田 進也
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西 5 丁目 1 番 1 号 鐘淵化学工業株式会社 大
 大阪工場内
 【氏名】 深谷 浩平
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 番 8 号 鐘淵化学工業株式会社 高
 砂工業所内
 【氏名】 河津 昌司
【特許出願人】
 【識別番号】 0000000941
 【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社
 【代表者】 武田 正利
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005027
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする生体留置用ステント。

【請求項 2】

前記ステントの外表面または内表面のいずれかに乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする請求項 1 記載の生体留置用ステント。

【請求項 3】

前記ステントの外表面、内表面および側表面の略全面に乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする請求項 1 記載の生体留置用ステント。

【請求項 4】

前記乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量が 5,000 以上、130,000 以下であることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

【請求項 5】

前記乳酸-グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が 50 モル%以上、85 モル%以下であり、グリコール酸が 15 モル%以上、50 モル%以下であることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

【請求項 6】

前記免疫抑制剤がタクロリムス (FK-506)、シクロスポリン、シロリムス (ラパマイシン)、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログであることを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

【請求項 7】

前記免疫抑制剤がタクロリムス (FK-506) であることを特徴とする請求項 6 記載の生体留置用ステント。

【請求項 8】

前記ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

【請求項 9】

前記ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることを特徴とする請求項 8 記載の生体留置用ステント。

【請求項 10】

前記乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比が、乳酸-グリコール酸共重合体が 30 重量%以上、80 重量%以下であり、免疫抑制剤が 20 重量%以上、70 重量%以下であることを特徴とする請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

【請求項 11】

前記乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比が、乳酸-グリコール酸共重合体が 40 重量%以上、70 重量%以下であり、免疫抑制剤が 30 重量%以上、60 重量%以下であることを特徴とする請求項 10 記載の生体留置用ステント。

【請求項 12】

前記ステント表面に乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有する内層を有し、前記内層の外面に乳酸-グリコール酸共重合体のみからなる外層を有することを特徴とする請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

【書類名】明細書

【発明の名称】生体留置用ステント

【技術分野】

【0001】

本発明は血管増殖過剰病の予防または治療に用いる医療用の生体留置用ステントに関する。

【背景技術】

【0002】

現在、我々が直面する重大な健康上の問題のひとつに動脈硬化による血管狭窄が存在する。その治療方法として、血管内で小型バルーンを拡張させ治療する血管形成術（PTA、PTCA）が低侵襲治療法として広く行なわれている。しかし、この治療法の場合、高い確率で繰り返し狭窄（再狭窄）が生じる。この再狭窄率を低減する手法として、アテレクトミー、レーザー治療、放射線治療などが試みられており、他の方法としてはステントを留置する手技が近年普及している。

【0003】

ステントは、血管あるいは他の生体内管腔が狭窄もしくは閉塞することによって生じる様々な疾患を治療するために、その狭窄もしくは閉塞部位を拡張し、その管腔サイズを維持するためにそこに留置する医療用具として主に用いられるものであって、金属や高分子からなるものが一般的である。ステントは一般的には、血管内にカテーテルによって挿入され、血管内腔の機械的支持を行なうために動脈壁の不健全な部分と接触するように拡張される。ステント留置術により再狭窄の発生頻度を有意に低減することが示されているが、まだなお高い確率で再狭窄を引き起こしているのが現状である。例えば、心臓冠動脈を挙げると、ステント留置術を実施しても、約20から30%の頻度での再狭窄発生が報告されている。この再狭窄には生物学的な血管損傷、ステント留置による血管損傷から誘発される場合がある。血管損傷から誘発される典型的な血管狭窄・再狭窄は内膜平滑筋細胞の増殖に起因していると考えられている。血管損傷に続いて平滑筋細胞の増殖が開始され、次に平滑筋細胞が内膜へ移行する。次いで内膜における平滑筋細胞が、基質沈着を伴って増殖し、内膜肥厚を生じる。またT細胞、マクロファージ等も内膜へ移行すると考えられている。

【0004】

このようなステント留置後の再狭窄発生を低減すべく、種々の工夫が検討されている。

【0005】

従来のステントはステンレススチールやタンタリウムといった金属が用いられてきたが、例えば特許文献1に示されるような、形状記憶性質のある高分子製のステントといったものも検討されている。形状記憶性質のある高分子製のステントであれば、確かに狭窄部でこの高分子製ステントを拡張することが可能であるが、拡張サイズの調整が難しく、またすべて樹脂でできているため狭窄血管を保持する強度が不足し、血管を長期にわたり保持することが難しいといった問題や、曲げに対して脆いといった問題、さらには長期にわたる高分子の分解・溶出といった問題が存在した。

【0006】

さらに特許文献2では生分解性高分子からステントを作製することが提案されている。また特許文献3でも同じく生分解性高分子からステントを作製することが提案されており、特に、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、乳酸-グリコール酸共重合体からなるステントが開示されている。このような生分解性高分子からステントを作製することで、ステントを体内に埋入後一定期間でステントが分解され完全に消失するため、長期にわたる高分子からの分解・溶出といった問題は解決された。しかし、ステント強度が不足する問題、曲げに対して脆いといった問題は解決されないまま残った。さらに生分解性高分子は、製造・加工時にも分解が進むため、すべてが生分解性高分子から作製されるステントでは、実際に使用される時のステントの強度にバラツキが大きく、またステント強度の観点から、製造から使用までの有効期限を短くせざらう得なかった。また、ポリ

乳酸 (PLA)、ポリグリコール酸 (PGA)、乳酸-グリコール酸共重合体等は、優れた生体適合性を有する反面、その分解時に周辺組織に炎症を惹起することも知られるため、ステントの材料として使用する場合には使用量をできるだけ少なく抑えることが重要となる。すべてが生分解性高分子から作製されるステントではステント強度を維持するために生分解性高分子の使用量を抑えることが困難である点などが上述した従来技術の問題点であった。

【0007】

そこで、ステントに閉塞を制限する薬剤を被覆し、再狭窄率低減を狙う試みが提案されている (例えば特許文献4)。閉塞を制限する薬としては、抗凝固薬、抗血小板物質、抗菌薬、抗腫瘍薬、抗微生物薬、抗炎症薬、抗物質代謝薬、免疫抑制剤、等の多数の薬剤が検討されている。免疫抑制剤に関して挙げると、シクロスポリン、タクロリムス (FK-506)、シロリムス (ラパマイシン)、マイコフェノレートモフェチル、およびそれらのアナログ (エバロリムス、ABT-578、CCI-779、AP23573等)、をステントに被覆し、再狭窄を低減する試みが提案されている。具体的な例では、例えば特許文献5では免疫抑制剤で知られるシロリムス (ラパマイシン) を被覆したステントが開示され、例えば特許文献6では抗腫瘍薬であるタキソール (パクリタキセル) を被覆したステントが開示されている。さらには、例えば特許文献7、および特許文献8では、タクロリムス (FK-506) を被覆したステントが開示されている。

【0008】

タクロリムス (FK506) は、CAS番号104987-11-3の化合物であり、例えば特許文献9で開示されている。タクロリムス (FK506) は細胞内のFK506結合蛋白 (FKBP) と複合体を形成して、主として分化・増殖因子であるIL-2やINF- γ などのサイトカインのT細胞からの産生を阻害すると考えられ、臓器移植時の拒絶反応や自己免疫疾患の予防剤または治療薬として使用しうることがよく知られている。またタクロリムス (FK506) は、ヒト血管細胞の抗増殖性を有することが確認されている (非特許文献1)。

【0009】

薬剤を担持する方法として、特許文献4ではポリマーを用いて薬剤を担持することが開示されており、生分解性のポリマーを用いることも開示されている。特許文献10にも、生分解性ポリマーを用いることが開示され、ポリ乳酸等のポリマーが具体的に挙げられている。

【0010】

しかし、上述のような薬剤コーティングステントを用いてもなお狭窄率が高い頻度で発生するのが現状であり、さらに狭窄率を低減させることが望まれている。

【特許文献1】特開平3-21262号公報

【特許文献2】特開平5-103830号公報

【特許文献3】特開平9-308693号公報

【特許文献4】特表平5-502179号公報

【特許文献5】特開平6-009390号公報

【特許文献6】特表平9-503488号公報

【特許文献7】WO02/065947号公報

【特許文献8】EP1254674号公報

【特許文献9】特開昭61-148181号公報

【特許文献10】特表平5-509008号公報

【非特許文献1】Paul J. Mohacsi MD, et al. The Journal of Heart and Lung Transplantation May 1997 Vol.16 No.5 484-491

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

これらの状況を鑑み本発明が解決しようとするところは、従来の生体留置用ステントの

問題点を解決し、生体留置用ステントにおいて生じる繰り返し狭窄（再狭窄）率を低減することが可能な生体留置用ステントを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

上記の課題の解決のために本発明者らが鋭意検討した結果、略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の基材を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする生体留置用ステントを発明するに至った。ここで、前記ステントの外表面または内表面のいずれかに乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することが好ましく、更に前記ステントの外表面、内表面および側表面の略全面に乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することがより好ましい。

【0013】

また、前記乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量が5,000以上、130,000以下であることが好ましく、前記乳酸-グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることが好ましい。

【0014】

また、前記免疫抑制剤はタクロリムス（FK-506）、シクロスポリン、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログであることが好ましく、タクロリムス（FK-506）であることがさらに好ましい。

【0015】

さらに、前記ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましく、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることがさらに好ましい。

【0016】

また、前記乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比が、乳酸-グリコール酸共重合体が30重量%以上、80重量%以下であり、免疫抑制剤が20重量%以上、70重量%以下であることが好ましく、乳酸-グリコール酸共重合体が40重量%以上、70重量%以下であり、免疫抑制剤が30重量%以上、60重量%以下であることがさらに好ましい。

【0017】

また、前記ステント表面に乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有する内層を有し、前記内層の外面に乳酸-グリコール酸共重合体のみからなる外層を有してもよい。

【発明の効果】

【0018】

本発明にかかる生体留置用ステントは、生体内で非分解性の材料を含むステントであり、更に前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を備えているため、従来の生体留置用ステントにおいて生じる狭窄、再狭窄の発生率を低減させることが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下に、本発明に係るステントの実施形態について説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

【0020】

本発明は、略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする生体留置用ステントとの形態をとるが、例えば、ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤をコーティングして形成することができる。さらに、ステントの外表面

、内表面、側表面の略全面に乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を有することが好ましい。このようにステントの全ての表面に乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤をコーティングすることで、ステント全体に血小板が付着しにくく、周辺組織に対する刺激を低減させることが可能となる。また、ステントの一部の表面のみに乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤をコーティングした場合には、コーティングした部分においてのみ選択的に同様の作用が生じることが期待できる。特にステントの外表面にコーティングした場合には、血管内壁に直接接触して血管内壁に対し直接作用させることが可能となると考えられる。また、特にステントの内表面にコーティングした場合には、血管内を流れる血液を介して比較的広い範囲に作用させることが可能となると考えられる。

【0021】

本発明における生体内で非分解性の材料（尚、本願で用いる生体内で非分解性の材料とは、厳密に生体内で分解しないことを要求するものではなく、比較的長期間にわたり形状を維持することが可能であれば足りるものとする。以下、本発明における生体内で非分解性の材料が形成する部分を表す言葉として、基材という表現を用いることがある。）としては、ステンレススチール、Ni-Ti合金、Cu-Al-Mn合金、タンタリウム、Co-Cr合金、イリジウム、イリジウムオキシライド、ニオブ等の金属材料が好適に使用される。ステントの基材の作製は、当業者が通常作製する方法と同様に、筒状の金属材料チューブをレーザーカットによりステントデザインにカットし、電解研磨を施すことで作製することが可能である。しかし、作製方法はこの方法に限定されず、エッチングによる加工方法や、平板金属をレーザーカットしてから丸めて溶接する方法、金属ワイヤーを編みこむ加工方法等の手法も可能である。また、本発明における生体内で非分解性の材料は金属材料に限定されず、ポリオレフィン、ポリオレフィンエラストマー、ポリアミド、ポリアミドエラストマー、ポリウレタン、ポリウレタンエラストマー、ポリエステル、ポリエステルエラストマー、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリエーテルエーテルケトン等の高分子材料、セラミック、ハイドロキシアパタイト等の無機材料も使用され得る。これらの高分子材料や無機材料を用いたステントの基材の作製方法は、本発明の効果を制限するものではなく、それぞれの材料に適した加工方法を任意に選択することができる。尚、本願発明のステントは非分解性の材料を含んでいる為、ステント強度が不足することを防止でき、更に実際に使用される時のステントの強度のバラツキを低減することができるが、更に非分解性の材料をステントの骨格を構成する様に配置しておくことがより好ましい。

【0022】

前記乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量は5,000以上、130,000以下であることが好ましい。また、前記乳酸－グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比は、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることが好ましい。また、上記範囲の中で重量平均分子量や乳酸とグリコール酸のモル比をコントロールすることで乳酸－グリコール酸共重合体の生分解速度を制御することが可能となり、ステントが有する免疫抑制剤を目的とする治療部位へ効率よく移行させることができる。このことにより、極めて低い再狭窄率が実現される。

【0023】

重量平均分子量が5,000以上、130,000以下でかつ乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が50モル%以上、85モル%以下、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下の範囲にある乳酸－グリコール酸共重合体を基材が有することで、組織刺激性、分解速度等のバランスから、ステント内および周辺の再狭窄を低く抑えることが出来、これは乳酸－グリコール酸共重合体を有さないステントと比較して顕著である。また、上記範囲の中で重量平均分子量や乳酸とグリコール酸のモル比をコントロールすることで乳酸－グリコール酸共重合体の生分解速度を制御することが可能となり、ステントが有する免疫抑制剤を目的とする治療部位へ効率よく移行させることができる。このことにより、極めて低い再狭窄率が実現される。

【0024】

前記免疫抑制剤としては、タクロリムス（FK-506）、シクロスポリン、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログ（エバロリムス、ABT-578、CCI-779、AP23573等）が使用されるが、タクロリムス（FK-506）が特に好ましく使用される。

【0025】

ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量は、ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましく、さらに好ましくはステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下である。ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量は、少なすぎるとその効果が薄く、乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を有さない場合とほぼ変わらない再狭窄率となる。逆に多すぎると、高容量の免疫抑制剤を治療部位へ移行可能なものの、ステント全体を乳酸-グリコール酸共重合体のみで形成した時と同様に、乳酸-グリコール酸共重合体の分解に伴う炎症反応が過剰となるため、再狭窄率を相対的に増大させる結果となる。上述のとおり、ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量をステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下とすることで、再狭窄率は乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を有さない場合と比して低下し、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下とすることで、その効果はさらに顕著となる。

【0026】

乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比は、乳酸-グリコール酸共重合体が30重量%以上、80重量%以下であり、免疫抑制剤が20重量%以上、70重量%以下範囲にあることが好ましく、乳酸-グリコール酸共重合体が40重量%以上、70重量%以下であり、免疫抑制剤が30重量%以上、60重量%以下であることがさらに好ましい。乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の比率は、免疫抑制剤の放出速度、免疫抑制剤を担持できる量に影響することからステント内狭窄率に与える影響は大きい。乳酸-グリコール酸共重合体が30重量%未満、免疫抑制剤が70重量%より多い場合、ステントに担持できる免疫抑制剤の量は相対的に多くなるが免疫抑制剤の放出速度が速く、長期間にわたって薬剤を徐放させることが困難になり、再狭窄を十分に抑制することができない。また、乳酸-グリコール酸共重合体が80重量%より多く、免疫抑制剤が20重量%未満の場合、長期にわたって免疫抑制剤を徐放させることは可能であるが、免疫抑制剤の担持量は相対的に少なくなる。再狭窄を抑制するために十分な免疫抑制剤を担持させる場合、乳酸-グリコール酸共重合体の量が極めて大きくなるため、乳酸-グリコール酸共重合体の分解に伴う炎症反応が過剰となり、再狭窄率が高くなることが懸念される。

【0027】

また、ステント表面に免疫抑制剤を含む乳酸-グリコール酸共重合体からなる内層を設け、前記内層の外面に乳酸-グリコール酸共重合体のみからなる外層を設けることで、免疫抑制剤の徐放性ををさらに高めることが可能である。この場合、外層の厚さや乳酸-グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比を調整することで、免疫抑制剤の徐放性を制御できる。

【0028】

ステントの基材に乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を付与する方法は、乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を溶媒に溶かし、溶液状態で基材に付着させた後、溶媒を除去する方法や、免疫抑制剤のみを溶媒に溶かし、溶液状態で基材に付着させた後、溶媒を除去することで免疫抑制剤のみを付与させた後、乳酸-グリコール酸共重合体を溶液状態で付着させ、溶媒を除去する方法、別途形成した免疫抑制剤を含有する乳酸-グリコール酸共重合体のフィルムを基材に貼り付ける方法、基材に免疫抑制剤のみを付与させた後、乳酸-グリコール酸共重合体のフィルムを貼り付ける方法等の各種方法が使用可能である。

【0029】

乳酸-グリコール酸共重合体および／または免疫抑制剤を溶液状態で基材に付着させる

方法は、基材を溶液にディッピングする方法、溶液をスプレーにより基材に噴霧する等の各種の方法が使用可能である。乳酸－グリコール酸共重合体及び免疫抑制剤を同時に溶液状態で基材に付着させる場合、溶液を調整する際に使用する溶媒は乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の溶解性を有するものであれば、任意の溶媒が選択可能である。乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を別々に溶液状態で基材に付着させる場合、溶液を調整する際に使用する溶媒は乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤のいずれかの溶解性を有するものであれば、任意の溶媒が選択可能である。いずれの場合でも、揮発性等を調整するために2つ以上の溶媒を用いた混合溶媒としてもよい。また、乳酸－グリコール酸共重合体および／または免疫抑制剤の濃度も特に制限を受けず、付与後の表面性、免疫抑制剤の放出挙動等を勘案して任意の濃度とすることができる。さらに、付与後の表面性を制御するために、溶液状態で基材に乳酸－グリコール酸共重合体および／または免疫抑制剤を付着させる途中および／または付着させた後に余剰な溶液を除去しても良い。除去する手段としては、振動、回転、減圧等が挙げられ、これらを複数組み合わせても良い。

【実施例】

【0030】

(実施例1)

ステントの基材は、当業者が通常作製する方法と同様に、ステンレス鋼（SUS316L）の内径1.50mm、外径1.80mmの筒状チューブをレーザーカットによりステントデザインにカットし、電解研磨を施すことで作製した。使用したステントの展開図を図1に、模式図を図2に示した。ステント長さを13mm、厚みを120μm、拡張後の公称径を3.5mmとした。ステントはバルーンエクспанダブルタイプと言われるもので、カテーテルの先端部付近にバルーンを備えたバルーンカテーテルを使ってステントを拡張・留置するタイプのものである。バルーンエクспанダブルタイプのステントは、バルーンカテーテルのバルーン部分に収縮された状態でセットされ、目的個所までデリバリーさせた後、バルーンを拡張することで拡張・留置される。

【0031】

乳酸－グリコール酸共重合体（SIGMA社、乳酸／グリコール酸＝85／15、重量平均分子量90,000～126,000）および免疫抑制剤（タクロリムス、藤沢薬品工業株式会社）をクロロホルムに溶解させ、それぞれの濃度がいずれも0.5wt%の溶液を作製した。直径100μmのステンレス製ワイヤをステントの一端に固定し、他端を攪拌機に接続することで、ステントを長さ方向に鉛直に保持した。攪拌機を100rpmで回転させながら、ノズル径0.3mmのスプレーガンを用いて、作製した溶液をステントに吹き付けることで溶液をステントに付着させた。スプレーガンのノズルからステントまでの距離は75mm、吹き付け時のエア圧力は0.15MPaとした。吹き付け後に室温で1時間真空乾燥した。スプレー時間を調整し、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が3μg/mm（乳酸－グリコール酸共重合体／免疫抑制剤＝50／50、ステント1個当たり39μg）のステントを作製した。

(実施例2)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を7μg/mm（ステント1個当たり91μg）とした以外は実施例1と同様に作製した。

(実施例3)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を20μg/mm（ステント1個当たり260μg）とした以外は実施例1と同様に作製した。

(実施例4)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を65μg/mm（ステント1個当たり845μg）とした以

外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 5)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を $80 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個あたり $1,040 \mu\text{g}$) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 6)

乳酸-グリコール酸共重合体 (和光純薬株式会社、乳酸/グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $5,000$) を使用し、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を $20 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個あたり $260 \mu\text{g}$) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 7)

乳酸-グリコール酸共重合体 (Polysciences 社、乳酸/グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $12,000 \sim 16,500$) を使用した以外は実施例 6 と同様に作製した。

(実施例 8)

乳酸-グリコール酸共重合体 (Polysciences 社、乳酸/グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $16,500 \sim 22,000$) を使用した以外は実施例 6 と同様に作製した。

(実施例 9)

乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA 社、乳酸/グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $40,000 \sim 75,000$) を使用した以外は実施例 6 と同様に作製した。

(実施例 10)

乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA 社、乳酸/グリコール酸 = $65/35$ 、重量平均分子量 $40,000 \sim 75,000$) を使用した以外は実施例 6 と同様に作製した。

(実施例 11)

乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA 社、乳酸/グリコール酸 = $75/25$ 、重量平均分子量 $40,000 \sim 75,000$) を使用した以外は実施例 6 と同様に作製した。

(実施例 12)

乳酸-グリコール酸共重合体濃度を $0.5 \text{ wt} \%$ 、免疫抑制剤濃度を $1.17 \text{ wt} \%$ とし、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を約 $14 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個あたり $186 \mu\text{g}$ 、乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤 = $30/70$) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 13)

乳酸-グリコール酸共重合体濃度を $0.5 \text{ wt} \%$ 、免疫抑制剤濃度を $0.75 \text{ wt} \%$ とし、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を約 $17 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個あたり $217 \mu\text{g}$ 、乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤 = $40/60$) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 14)

乳酸-グリコール酸共重合体濃度を $0.5 \text{ wt} \%$ 、免疫抑制剤濃度を $0.21 \text{ wt} \%$ とし、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を約 $33 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個あたり $433 \mu\text{g}$ 、乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤 = $70/30$) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 15)

乳酸-グリコール酸共重合体濃度を $0.5 \text{ wt} \%$ 、免疫抑制剤濃度を $0.125 \text{ wt} \%$ とし、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を約 $50 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個あたり $650 \mu\text{g}$ 、乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤 = $80/20$) とした以外は実施例 1 と同様に作

製した。

(実施例 17)

免疫抑制剤としてシロリムス (SIGMA 社) を用いた以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 18)

免疫抑制剤としてシクロスポリン (日本チバガイギー株式会社) を用いた以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 19)

実施例 3 のステントを作製後、乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA 社、乳酸/グリコール酸 = 85/15、重量平均分子量 90,000~126,000) の 0.5 wt % クロロホルム溶液をスプレーすることで、実施例 3 のステントの外面に免疫抑制剤を含まない乳酸-グリコール酸共重合体層 (基材の軸方向単位長さあたりの重量: $7 \mu\text{g}/\text{mm}$) を設けた。

(比較例 1)

乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤をコーティングしていないステントの基材を比較例 1 とした。

(比較例 2)

免疫抑制剤を含まない乳酸-グリコール酸共重合体溶液 (濃度 0.5 wt %) を用い、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を $1.5 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個当たり $19.5 \mu\text{g}$) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(比較例 3)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を $3.5 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個当たり $45.5 \mu\text{g}$) とした以外は比較例 2 と同様に作製した。

(比較例 4)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個当たり $130 \mu\text{g}$) とした以外は比較例 2 と同様に作製した。

(比較例 5)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を $32.5 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個当たり $423 \mu\text{g}$) とした以外は比較例 2 と同様に作製した。

(比較例 6)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を $40 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個当たり $520 \mu\text{g}$) とした以外は比較例 2 と同様に作製した。

(比較例 7)

乳酸-グリコール酸共重合体の代わりにポリ乳酸 (Polysciences 社、重量平均分子量 1,600~2,400) を使用した以外は実施例 3 と同様に作製した。

(比較例 8)

乳酸-グリコール酸共重合体の代わりにポリ乳酸 (Polysciences 社、重量平均分子量 325,000~460,000) を使用した以外は実施例 3 と同様に作製した。

(ミニブタへの留置実験)

上述の各ステントを用いて、ミニブタ (クラウン、雌、月齢 8 から 12 ヶ月) へのステント留置実験を実施し、評価を行った。麻酔下でミニブタの右大腿動脈にシース (6 Fr) を挿入し、シースから挿入したガイディングカテーテル (6 Fr) の先端を左冠状動脈入口部にエンゲージさせた。ガイディングカテーテル経路で左冠状動脈前下行枝および左冠状動脈回旋枝へとステントをデリバリーした後、拡張・留置した。ガイディングカテー

テルおよびシースを抜去した後、右大腿動脈を結紮し止血した。ステントを留置する部分は血管径が約 2.80 mm の部位とし、ステント拡張径を 3.50 mm とすることで留置部分におけるステント径／血管径の比を約 1.25 とした。血管径 2.80 mm の部位が選定できない場合には、ステントを拡張・留置する際のバルーンの拡張圧力を変化させ、ステント径／血管径の比を約 1.25 とするように調整した。本実験においては、ステントの内径をステント拡張径と定義した。血管径および血管走行上の問題により、左冠状動脈前下行枝あるいは左冠状動脈回旋枝にステントの拡張・留置が困難と判断された場合にはその部分へのステント留置を取りやめ、追加的に右冠状動脈に留置した。免疫抑制剤を含むステントについてはミニプタ 1 頭当たりの最大留置数を 1 個とした。免疫抑制剤を含まないステントについてはミニプタ 1 頭当たりの最大留置数に制限を設けなかった。

【0032】

留置実験を実施する前日より剖検日まで、アスピリン 330 mg/day、チクロピジン 250 mg/day を混餌投与した。留置 1 ヶ月後にミニプタを安楽死させ心臓を摘出した。ステントを留置した冠状動脈を心臓より摘出し、10% 中性緩衝ホルマリン溶液中で浸漬固定した。樹脂包埋後、各ステントの中央部の切片を作製し、H. E. 染色（ヘマトキシリン・エオジン染色）、および E. V. G. 染色（エラスチカ・ワン・ギーソン染色）を行い、拡大観察を実施した。評価項目として、各ステント断面の血管内腔面積（L A : Lumen Area）、血管内弾性板内側面積（I E L A : Area within the Internal Elastic Lamina）を測定した。血管内腔面積（L A）および血管内弾性板内側面積（I E L A）を用いて血管閉塞率を次式に従い算出した。実施例 1 から 19、比較例 1 から 8 のそれぞれについて、各 3 個のステント留置を行った。評価結果を表 1 から表 4 に示す。

【0033】

$$\text{血管閉塞率 (\%)} = (1 - (L A / I E L A)) \times 100$$

【0034】

【表1】

	乳酸-グリ コール酸共 重合体重量 ($\mu\text{g}/\text{m}$)	乳酸-グリ コ-免疫抑制剤重量比		乳酸-グリ コ- 重合体重量 (μg)	免疫抑制剤 重量 (μg)	ステント単 位長さ当た り総重量 ($\mu\text{g}/\text{m}$)	血管閉塞率 (%)
		乳酸-グリ コ- 重合体 (wt%)	免疫抑制剤 (wt%)				
実施例1	1.5	50	50	20	20	3	40.2
実施例2	3.5	50	50	46	46	7	30.5
実施例3	10.0	50	50	130	130	20	20.7
実施例4	32.5	50	50	423	423	65	29.0
実施例5	40.0	50	50	520	520	80	35.9
比較例1	—	—	—	—	—	—	66.8
比較例2	1.5	100	0	20	0	1.5	49.9
比較例3	3.5	100	0	46	0	3.5	45.7
比較例4	10.0	100	0	130	0	10.0	44.3
比較例5	32.5	100	0	423	0	32.5	41.5
比較例6	40.0	100	0	520	0	40.0	46.2

免疫抑制剤：タクロリムス（実施例1から5）、なし（比較例1から6）

乳酸-グリコール酸重合体：

組成比：乳酸/グリコール酸=85/15、重量平均分子量：90,000~126,000

【0035】

【表2】

	乳酸-グリコール酸共重合体組成			血管閉塞率 (%)
	乳酸 (mol%)	グリコール酸 (mol%)	重量平均分子量	
実施例3	85	15	90,000~126,000	20.7
実施例6	50	50	5,000	38.9
実施例7	50	50	12,000~16,500	36.6
実施例8	50	50	16,500~22,000	34.2
実施例9	50	50	40,000~75,000	25.2
実施例10	65	35	40,000~75,000	23.1
実施例11	75	25	90,000~126,000	28.7
比較例7	100	0	1,600~2,400	63.2
比較例8	100	0	325,000~460,000	59.1

【0036】

免疫抑制剤：タクロリムス

ステントの単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体重量：10 μ g/mmステント1個当たりの乳酸-グリコール酸共重合体重量：130 μ gステント1個当たりの免疫抑制剤重量：130 μ g

乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤=50/50

ステント単位長さ当たり総コーティング重量：20 μ g/mm

【表3】

	乳酸-グリコール酸共重合体/ 免疫抑制剤重量比		免疫抑制剤重量 (μg)	ステント単位長さ 当たり総コー ディング重量 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)	血管閉塞率 (%)
	乳酸-グリコー ル酸共重合体 (wt %)	免疫抑制剤 (wt %)			
実施例 3	50	50	130	20	20.7
実施例 12	30	70	56	14	25.5
実施例 13	40	60	87	17	19.7
実施例 14	70	30	303	33	18.5
実施例 15	80	20	520	50	30.1
比較例 5	100	0	0	32.5	41.5

【0037】

免疫抑制剤：タクロリムス
 ステントの単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体重量： $10\mu\text{g}/\text{mm}$
 乳酸-グリコール酸共重合体組成：乳酸/グリコール酸=85/15
 乳酸-グリコール酸共重合体重量平均分子量：90,000~126,000
 ステント1個あたりの乳酸-グリコール酸共重合体重量： $130\mu\text{g}/\text{mm}$

【表 4】

	免疫抑制剤種類	ステント1個当たりの 免疫抑制剤重量 (μg)	ステント単位長さ当 たり総コーディング 重量 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)	血管閉塞率 (%)
実施例 3	タクロリムス	130	20	30.7
実施例 17	シロリムス	130	20	35.1
実施例 18	シクロスポリン	130	20	33.2
実施例 19	タクロリムス	130	27	23.3
比較例 5	—	0	32.5	41.5

実施例 19：実施例 3 の外面に乳酸－グリコール酸共重合体のみの層を付与 ($7\mu\text{g}/\text{mm}$)

ステントの単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体重量： $10\mu\text{g}/\text{mm}$

ステント 1 個当たりの乳酸－グリコール酸共重合体重量： $130\mu\text{g}$

乳酸－グリコール酸共重合体組成：乳酸／グリコール酸＝ $85/15$

乳酸－グリコール酸共重合体重量平均分子量： $90,000\sim 126,000$

乳酸－グリコール酸共重合体／免疫抑制剤重量比＝ $50/50$

表 1 を参照すると、乳酸－グリコール酸共重合体と同重量の免疫抑制剤を有する実施例 1 から 5 では、比較例 2 から 6 と比べて顕著に血管閉塞率が低下し、優れた効果を示している。従って、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が基材の軸方向単位長さあたり $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましい。さらに、実施

例 2 から 4 では血管閉塞率がほぼ 30% 程度とより優れた成績であることから、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が基材の軸方向単位長さ当たり $7 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることがさらに好ましい。

【0038】

表 2 を参照すると、実施例 3 および実施例 6 から 11 は比較例 7 から 8 と比べて顕著に血管閉塞率が低下し、優れた効果を示している。従って、乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量は 5,000 以上、130,000 以下であることが好ましく、乳酸－グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比は、乳酸が 50 モル% 以上、85 モル% 以下、グリコール酸が 15 モル% 以上、50 モル% 以下の範囲であることが好ましい。

【0039】

表 3 を参照すると、実施例 3 および実施例 12 から 15 は比較例 5 と比べて顕著に血管閉塞率が低下し、優れた効果を示している。従って、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比は乳酸－グリコール酸共重合体が 30 重量% 以上、80 重量% 以下、免疫抑制剤が 20 重量% 以上、70 重量% 以下の範囲であることが好ましい。さらに、実施例 13 から 14 では血管閉塞率は 20% 未満と極めて優れた効果を示していることから、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比は乳酸－グリコール酸共重合体が 40 重量% 以上、70 重量% 以下、免疫抑制剤が 30 重量% 以上、60 重量% 以下の範囲であることがさらに好ましい。

【0040】

また、表 4 を参照すると、実施例 3 および実施例 17 から 19 は比較例 5 と比べて顕著に血管閉塞率が低下し、優れた効果を示している。従って、乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤による狭窄抑制効果は十分に高いと判断される。中でも実施例 3 および 19 は実施例 17 および 18 と比較してさらに優れた効果を示していることから、免疫抑制剤はタクロリムスであることが好ましい。また、実施例 3 のステントの外面に乳酸－グリコール酸共重合体のみの外層を設け、タクロリムスの徐放性をコントロールした実施例 19 では実施例 3 を上回る高い効果を示していることから、基材表面に免疫抑制剤を含む乳酸－グリコール酸共重合体からなる内層を有し、内層の外面に乳酸－グリコール酸共重合体のみからなる外層を有することが好ましい。

【産業上の利用可能性】

【0041】

以上のごとく、本発明にかかる生体留置用ステントによれば、前記ステントは生体内で非分解性の基材から構成され、前記基材表面の少なくとも一部、好ましくは全表面に乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を備えているため、従来の生体留置用ステントにおいて生じる狭窄、再狭窄の発生率を極めて低減させることが可能である。

【図面の簡単な説明】

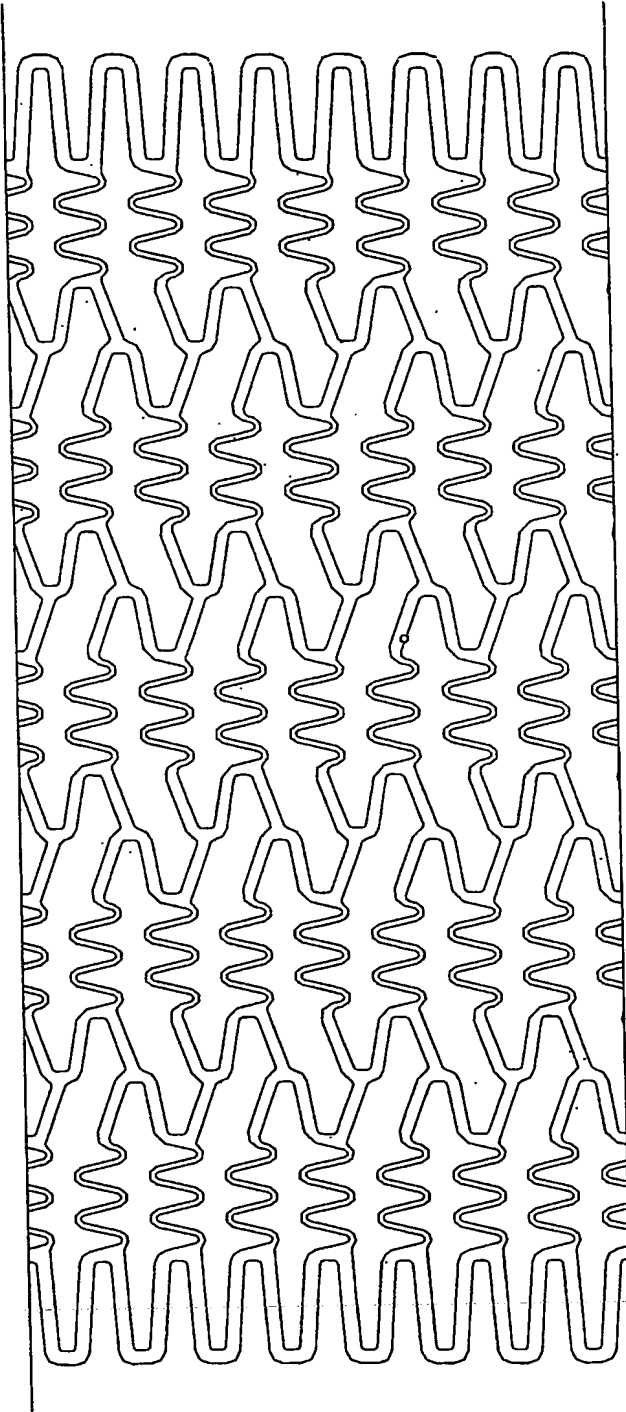
【0042】

【図 1】ステントの展開図

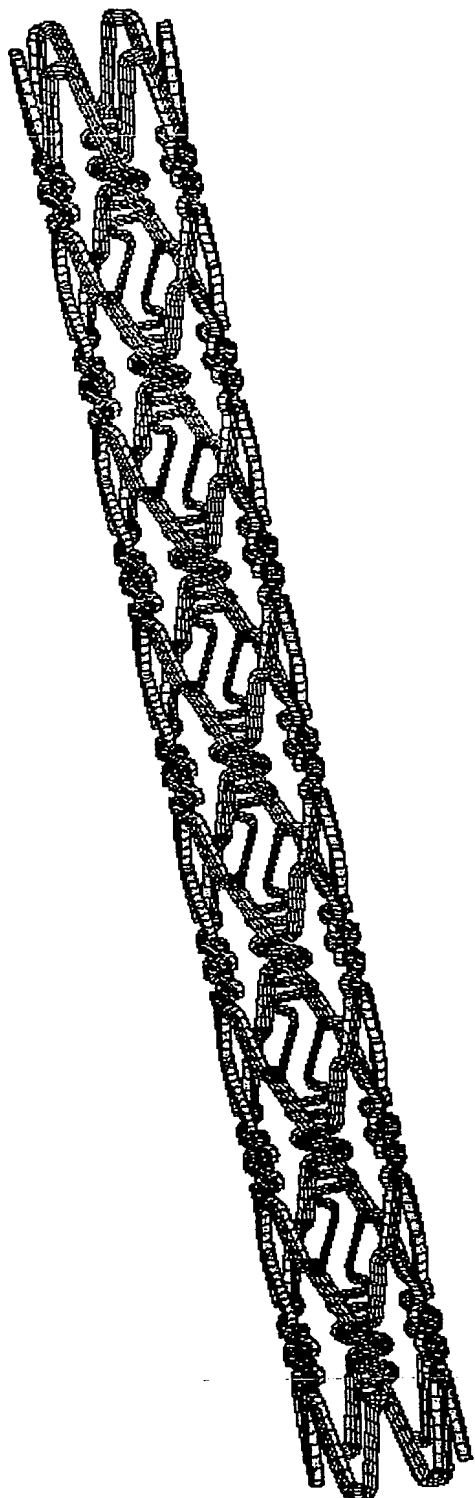
【図 2】ステントの模式図

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 血管狭窄症の治療方法として、血管内で小型バルーンを拡張させ治療する血管形成術（P T A、P T C A）が低侵襲治療法として広く行なわれている。しかし、この治療法の場合、高い確率で繰り返し狭窄（再狭窄）が生じる。この再狭窄率を低減する手法として、ステントを留置する手技が近年普及しているが、このステント留置術においても、約 2 0 から 3 0 % の頻度での再狭窄発生が報告されている。そこでステントに閉塞を制限する薬剤を被覆する試みがされているが、それでもなお狭窄率が高い頻度で発生するのが現状である。

【解決手段】 ステントを生体内で非分解性の基材から構成し、前記基材表面に乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を備える。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 8 7 1 6 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 0 9 4 1]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号

氏 名 鐘淵化学工業株式会社